



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/35, 31/44, 31/47 A61K 31/495, 31/50, 31/00	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 90/11758 (43) Date de publication internationale: 18 octobre 1990 (18.10.90)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00223 (22) Date de dépôt international: 30 mars 1990 (30.03.90) (30) Données relatives à la priorité: 89/04180 30 mars 1989 (30.03.89) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 40, avenue George-V, F-74008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : GAUTIER, Patrick [FR/FR]; Lieu-dit Manavielle, F-34660 Courmonterral (FR). LE FUR, Gérard [FR/FR]; 19 ter, rue des Carrières, F-95160 Montmorency (FR).		(74) Mandataires: LE ROUX, Martine etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>
(54) Title: USE OF A POTASSIC AGONIST IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA (54) Titre: UTILISATION D'UN AGONISTE POTASSIQUE DANS LE TRAITEMENT DU GLAUCOME (57) Abstract <p>Use of a potassic agonist to reduce and/or control abnormally high intraocular pressure. Cyano-6 (dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 dimethyl-2,2 chromene is especially favoured. Said potassic agonist can be used, according to the invention, in combination with an adrenergic beta-blocking agent and/or with an anti-inflammatory agent.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention a pour objet l'utilisation d'un agoniste potassique pour réduire et/ou contrôler la pression intra-oculaire anormalement élevée. Le cyano-6 (dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromène est particulièrement préféré. Ledit agoniste potassique peut, selon l'invention, être utilisé en combinaison avec un agent bêta-bloquant adrénergique et/ou avec un anti-inflammoire.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

DESIGNATIONS DE "DE"

Jusqu'à nouvel avis, toute désignation de "DE" dans toute demande internationale dont la date de dépôt international est antérieure au 3 octobre 1990 a effet dans le territoire de la République fédérale d'Allemagne à l'exception du territoire de l'ancienne République démocratique allemande.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NO	Norvège
BJ	Bénin	IT	Italie	RO	Roumanie
BR	Brazil	JP	Japon	SD	Soudan
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

Titre : Utilisation d'un agoniste potassique dans le traitement du glaucome

Le glaucome est une affection oculaire caractérisée, entre autres symptômes, par une augmentation lente ou rapide de la pression intraoculaire. Le glaucome conduit à la destruction des fibres du nerf optique et peut entraîner la perte de la vision.

- 05 Un des traitements majeurs du glaucome consiste à réduire la pression intraoculaire. Les médicaments connus actuellement pour le traitement du glaucome présentent des difficultés d'emploi. Ainsi par exemple, la pilocarpine présente des effets secondaires locaux, tandis que des principes actifs comme l'épinephrine ou un bêta-bloquant adrénergique : le
- 10 timolol, sont difficilement utilisables pour certains patients atteints de maladies cardiovasculaires ou ne supportant pas les effets cardiovasculaires généraux de ces drogues.

La présente invention est relative à l'utilisation d'un agoniste potassique pour la préparation d'un médicament destiné à réduire et/ou à

15 contrôler la pression intra-oculaire anormalement élevée.

- L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un agoniste potassique en combinaison avec un autre principe actif pour le traitement du glaucome. Le principe actif utilisé en combinaison avec le composé agoniste potassique peut être soit un agent bêta-bloquant adrénergique,
- 20 lui-même utile pour abaisser la pression intraoculaire, soit un anti-inflammatoire notamment un anti-inflammatoire stéroïdien ou corticostéroïde pour le traitement du glaucome dont un effet secondaire est l'augmentation intraoculaire. Selon une variante de l'invention, l'agoniste potassique peut être utilisé en combinaison avec un agent bêta-
- 25 bloquant adrénergique et un anti-inflammatoire stéroïdien.

L'invention se rapporte également à un ensemble ou trousse comprenant d'une part un agoniste potassique dans un excipient ophtalmique topique et d'autre part un anti-inflammatoire dans un excipient ophtalmique, de préférence topique pour le traitement du glaucome.

- 30 La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant un agoniste potassique et un stéroïde ou un agoniste potassique et un composé bêta-bloquant adrénergique.

On appelle "agoniste potassique" un composé agoniste du canal potassique.

Les propriétés pharmacologiques des agonistes du canal potassique sont décrites dans Trends in Pharmacological Sciences, 1988, 9, 21-28. Certains de ces composés sont décrits dans J. Med. Chem., 1986, 29, 2194-2201.

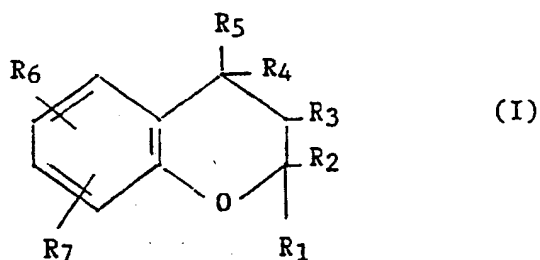
Les agonistes potassiques sont des composés qui facilitent l'ouverture
05 des canaux potassiques cellulaires. Ceci se traduit, en particulier, par un effet relaxant au niveau des muscles lisses. L'effet agoniste potassique d'un composé peut, par exemple, être mesuré par son pouvoir inhibiteur des activités contractiles spontanées de la veine porte isolée du rat.

Les agonistes potassiques dont l'utilisation est l'objet de la présente
10 invention sont des dérivés du chromanne, de la quinoléine ou de la pyranopyridine. Ces composés sont décrits dans plusieurs demandes de brevet ou brevets.

Les formules générales (I) à (XVI) ci-dessous explicitent les composés décrits dans certains brevets ou demandes de brevet que l'on cite de façon
15 non limitative.

Les valeurs de chacun des substituants R_1 à R_{10} , de chacun des indices m , n , p , de chacun des groupements A , A_1 , A_2 , A_3 , D , E , G , L , M , Q , X , Y , Z se rapportent uniquement à la formule générale du composé dans lequel ces substituants, indices ou groupements sont utilisés.

20 La demande EP 273262 décrit des composés de formule :

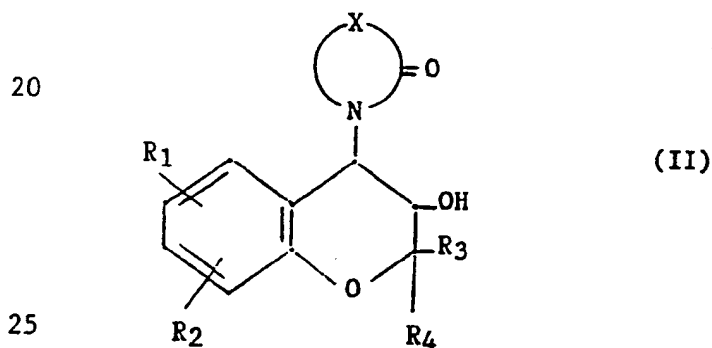


25

dans laquelle :

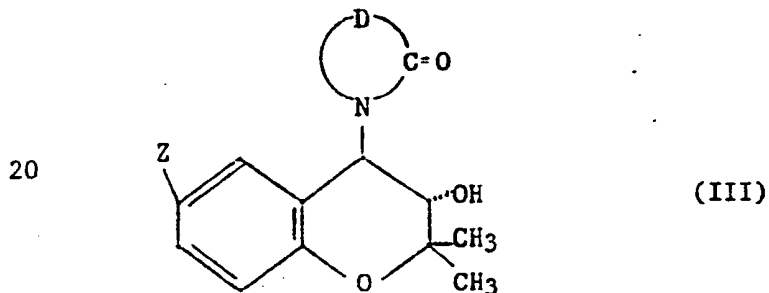
- R_1 est A
- 30 - R_2 est H ou A
- ou R_1 et R_2 ensemble forment un groupe alkylène de 3 à 6 atomes de carbone
- R_3 est OH ou OAc
- R_4 est H

- ou R₃ et R₄ ensemble forment une double liaison
 - R₅ est 1H-pyridone-2 yl-1, 1H-pyridazinone-6 yl-1, 1H pyrimidinone-2 yl-1, 1H-pyrazinone-2 yl-1, 1H-thiopyridone-2 yl-1, ces hétérocycles pouvant être partiellement hydrogénés et pouvant être non substitués ou substitués 1 ou 2 fois par A, F, Cl, Br, I, OH, OA, OAc, NO₂, NH₂, NHAc, COOH ou COOA ;
 - R₆ et R₇ représentent chacun H, A, HO, AO, CHO, ACO, ACS, COOH, COOA, CSOA, ACOO, ACSO, 1-6 C hydroxyalkyle ou mercaptoalkyle, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CN, F, Cl, Br, I, CF₃, ASO, ASO₂, AOSO, AOSO₂, Ac NH, AO-CO-NH, NH₂ SO, HNA-SO, A₂, NSO, NH₂, SO₂, HNASO₂, A₂NSO₂, NH₂CO, HNACO, A₂NCO, NH₂CS, HNA-CS, A₂ NCS, ASONH, ASO₂NH, ACO-alk, nitro-alk, cyano-alk, A-C=NOH ou A-C(=NNH₂)
 - A est un groupe alkyle de 1 à 6 C ; alk est un groupe alkylène de 1 à 6 C ; Ac est un alcanoyle de 1 à 8 C ou un aroyle de 7 à 11 C ;
- ainsi que leurs sels. (C : atome(s) de carbone)
- Les demandes de brevet EP 277 611 et EP 277 612 décrivent des composés de formule :



dans laquelle :

- R_1 est CN, NO_2 , alkyl(C_1-C_6)-S(O) $_n$ ou Ar S(O) $_n$
- $n = 1$ ou 2
- Ar est un système aromatique ou hétérocyclique non substitué ou substitué 1 à 3 fois par un alkyle (C_1-C_2), un alcoxy (C_1-C_2), un
- 05 halogène, CF_3 , CN, NO_2 , un alkyl carbonyle (C_1-C_2) ou un alkyl (C_1-C_2)-S(O) $_p$
- $p = 1$ ou 2 ;
- $R_2 = H$, OH, alkyle (C_1-C_2), alcoxy (C_1-C_2), un halogène ou NR_5R_6
- R_5 et R_6 sont H, un alkyle (C_1-C_2) ou un alkylcarbonyle (C_1-C_2)
- 10 - R_3 et R_4 sont chacun un alkyle (C_1-C_4)
- X est $(CH_2)_m$ non substitué ou substitué par un alkyle (C_1-C_2) éventuellement interrompu par O, NR_7 ou S
- $m = 2$ à 4 ;
- R_7 est H ou alkyle (C_1-C_4).
- 15 La demande de brevet européen 296 975 décrit des composés de formule:



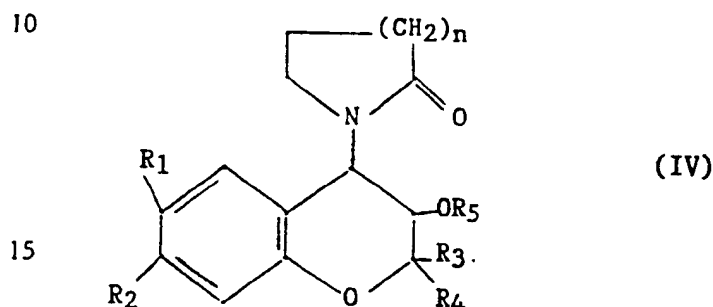
25 dans laquelle :

- D représente, entre N et CO, le groupe - CH = CH - E = CH -

ou le groupe - N = $\begin{array}{c} C \\ | \\ G \end{array}$ - $\begin{array}{c} C \\ | \\ L \end{array}$ = $\begin{array}{c} C \\ | \\ M \end{array}$ -

- 30 - Z représente un halogène ou un groupe cyano, acétyle, trifluoroacétyle, nitro, alkylthio, carboxy, phosphono, dialcoxyphosphoryle, alcoxycarbonyle, les groupes alkylthio et alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone ;

- E représente un atome d'azote ou un groupe C (Q) ;
 - G représente l'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe hydroxyle, L et M représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un groupe méthyle, un seul des substituants G, L, M pouvant être méthyle ;
 - 05 - Q représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe méthyle ou un groupe hydroxyle ;
- et les sels pharmaceutiquement acceptables du groupe phosphono ou carboxy.
Le brevet européen 76075 décrit des composés de formule :



dans laquelle :

- l'un des substituants R_1 ou R_2 est l'hydrogène, l'autre est choisi parmi
- 20 : un alkylcarbonyle, un alcoxycarbonyle, alkylcarbonyloxy, un alkylhydroxyméthyle, un nitro, un cyano, un trifluorométhyle, un alkylsulfinyle, un alcoxysulfonyle, un alkylcarbonylamino, un alcoxycarbonylamino ou un aminosulfinyle, un aminosulfonyle ou un aminocarbonyle, la partie amino étant éventuellement substituée par
- 25 un ou deux groupes alkyle ou alkylsulfinylamino ou alkylsulfonylamino, alcoxysulfinylamino ou alcoxysulfonylamino ou éthylényle substitué sur sa partie terminale par un alkylcarbonyle, un nitro, un cyano, ou un $-C(alkyl)NOH$ ou un $C(alkyl)NNH_2$, les radicaux alkyles contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- 30 - l'un des substituants R_3 et R_4 est l'hydrogène ou un alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, l'autre est un alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou R_3 et R_4 ensemble constituent avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un spiroalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone ;

- R_5 est l'hydrogène, un alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone ou un acyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone ;
- et n est 1 ou 2 ; le groupe lactame étant en position trans par rapport au substituant OR_5 .

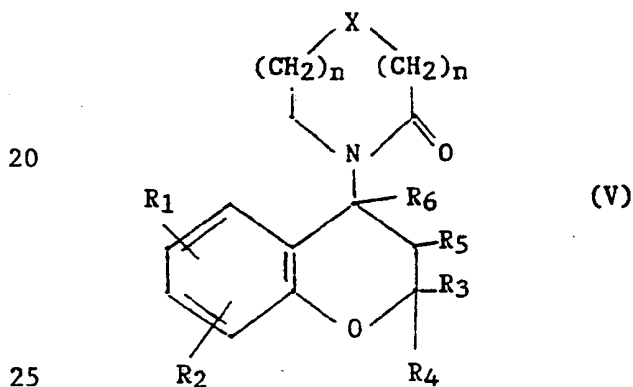
05 Selon ce brevet, un composé préféré est le trans cyano-6 dihydro-3,4 diméthyl-2,2 (oxo-2 pyrrolidiny-1) 2 H-benzo (b) pyran-3 ol, qui porte la dénomination commune internationale : cromakalime.

D'autres brevets ou demandes de brevets décrivent des composés proches de ceux qui sont revendiqués dans EP 76 075.

10 La demande de brevet EP 274 821 décrit des composés semblables à ceux de formule (III) ci-dessus dans lesquels le cycle oxo-2 pyrrolidiny-1 ou oxo-2 pipéridiny-1 est substitué par un groupe hydroxyle.

La demande de brevet EP 91 748 décrit des composés proches de ceux décrits dans EP 76 075.

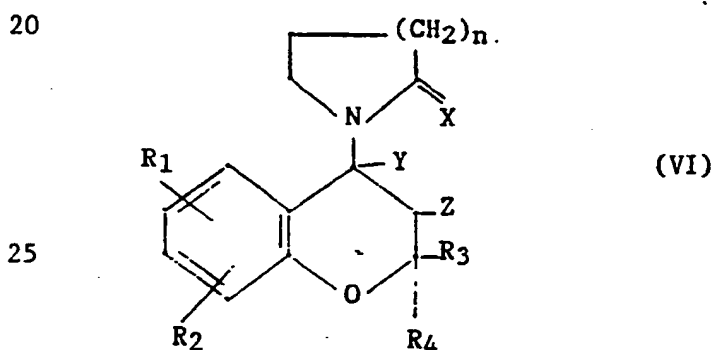
15 Dans EP 107 423 les composés décrits répondent à la formule :



dans laquelle :

- l'un des substituants R_1 et R_2 est l'hydrogène, l'autre est un alkylcarbonyle, un alcoxycarbonyle, un alkylcarbonyloxy, un
- 30 alkylhydroxyméthyle, un nitro, un cyano, un atome de chlore, un trifluorométhyle, un alkylsulfinyle, un alkylsulfonyl, un alkylcarbonylamino, un alcoxycarbonylamino, un alkylthio-carbonyle, un alcoxythiocarbonyle, un alkylthiocarbonyloxy, un alkylthiométhyle, un formyle, un amino-sulfinyle, -sulfonyl ou -carbonyle, le grou-

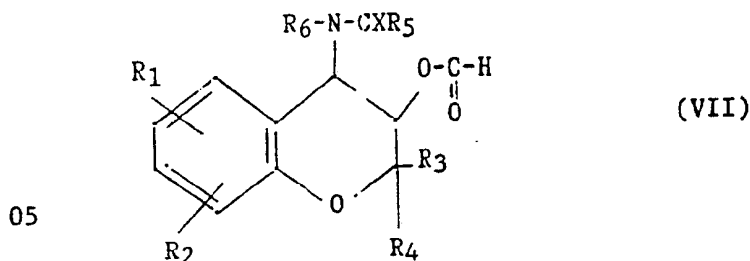
- pement amino étant éventuellement substitué par 1 ou 2 alkyles, un alkylsulfinylamino, un alkylsulfonylamino, un alcoxysulfinylamino, un alcoxysulfonylamino ou un éthylényle substitué sur sa partie terminale par un alcanoyle, un nitro, un cyano, un groupement CZ=NOH ou
- 05 CZ=NNH₂, tous les groupements alkyles contenant de 1 à 6 atomes de carbone ;
- où l'un des substituants R₁ et R₂ est un nitro, un cyano, un alcanoyle (C₁-C₃) et l'autre est un méthoxy ou un amino éventuellement substitué par 1 ou 2 alkyles (C₁-C₆) ou par un alcanoyle (C₂-C₇)
- 10 - Z est un alkyle en C₁ à C₆
- X est un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un atome d'azote substitué par R₇
 - R est un atome d'hydrogène, un alkyle (C₁-C₇), un alcanoyle (C₂-C₇), un phénylalkyle (C₆-C₁₀), un naphtylcarbonyle, un benzoyle, un
- 15 benzylcarbonyle, tous les cycles pouvant être non substitués ou substitués une ou deux fois par un alkyle (C₁-C₆), un alcoxy (C₁-C₆) ou un atome d'halogène, ou un hétéroarylcabonyle mono- ou bi-cyclique.
- La demande EP 93 535 décrit des composés analogues de formule :



dans laquelle :

- 30 - X peut être un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- Y et Z sont l'hydrogène ou représentent ensemble une liaison.

La demande de brevet EP 126 350 décrit des composés analogues de formule :

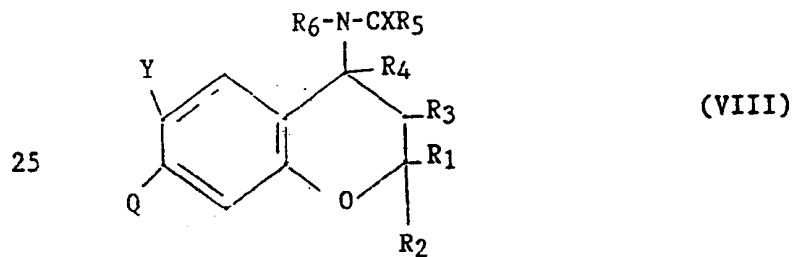


dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
- 10 - R_6 représente l'hydrogène ou un alkyle (C_1-C_6)
- R_5 représente l'hydrogène, un alkyle (C_1-C_6) éventuellement substitué par un hydroxyle, un alcoxy (C_1-C_6), un alcoxycarbonyle (C_2-C_7) ou $COOH$, ou un alkyle (C_1-C_2) éventuellement substitué par un atome d'halogène ou alcényle (C_2-C_7)
- 15 - ou $R_5 + R_6$ forment ensemble un polyméthylène contenant 3 ou 4 atomes de carbone.

La demande de brevet EP 139 992 décrit des composés voisins dans lesquels le substituant en position 3 sur le chromanne est un groupement OR_5 dans lequel R_5 est l'hydrogène, un alkyle (C_1-C_4) ou un acyle (C_1-C_8).

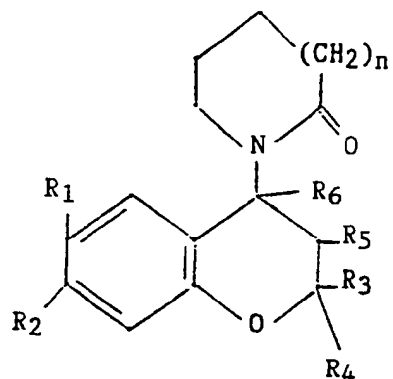
- 20 La demande de brevet EP 214 818 décrit des composés voisins de formule:



dans laquelle Y et Q sont des groupements attracteurs d'électrons.

- 30 La demande de brevet WO 80 869 décrit des composés de formule :

05



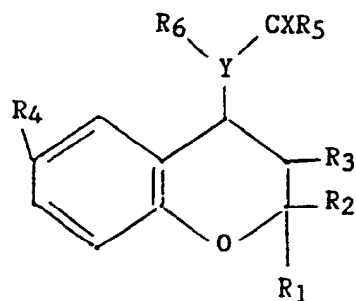
(IX)

10 dans laquelle :

- $n = 0$ ou 1
- et $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ ont des significations semblables à celles décrites ci-dessus pour (III) et (IV).

La demande de brevet EP 250 077 décrit des composés de formule :

15



(X)

20

dans laquelle :

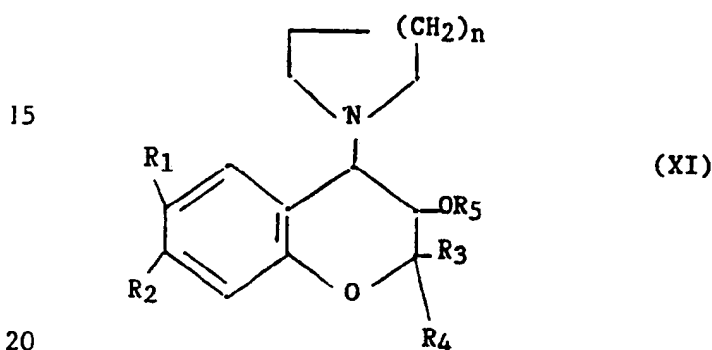
- Y représente un atome d'azote ou si R_3 est un hydroxyle, un alcoxy ou un acyloxy, Y représente CH ;
- l'un des substituants R_1 et R_2 est un atome d'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 , l'autre est un alkyle en C_1-C_4 , ou $R_1 + R_2$ représentent un groupe polyméthylène en C_2-C_5 ;
- R_3 représente un atome d'hydrogène, un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_6 ou un acyloxy en C-C₇ ;

30

- R_4 représente un cycloalkyle en C_3-C_8 ou un alkyle en C_1-C_6 , éventuellement substitué par R_7
- R_7 représente un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_6 , un amino, un mono ou di-alkyl (C_1-C_6) amino, un alcanoylamino (C_1-C_7), un cycloalkyloxy (C_3-C_8), un cycloalkylamino ou un dioxo-1,3 isoindoliny-2 ;
- 05 - X est O ou S ;
 - a) lorsque Y est N,
- R_5 est (i) l'hydrogène,
 - (ii) un alkyle éventuellement substitué par un halogène, un hydroxyle, un alcoxy (C_1-C_6), un alcoxycarbonyle (C_2-C_7), un carboxy, un amino mono ou di-substitué par un alkylamino (C_1-C_6),
 - (iii) un alcényle (C_2-C_6),
 - (iv) un amino, un alkylamino (C_1-C_6), un cycloalkylamino (C_3-C_8), un alcénylamino (C_2-C_6), un alcanoylamino (C_2-C_6) (éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène) ou anilino (éventuellement substitué par un alkyle C_1-C_6), un alcoxy (C_1-C_6) ou un halogène,
 - 15 ou (v) un aryle, un hétéroaryle éventuellement substitué une ou plusieurs fois par un alkyle (C_1-C_6), un alcoxy (C_1-C_6), un hydroxyle, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un nitro, un cyano, un
 - 20 carboxylique acyle (C_1-C_2), un mono ou di-alkylamino (C_1-C_6) ou un mono ou di-alkylcarbamoyle (C_1-C_6)
- R_6 représente l'hydrogène ou un alkyle (C_1-C_6)
- ou $R_5 + R_6$ représentent $CH_2(CH_2)_n Z (CH_2)_n$
- $m = 0$ à 2, $n = 0$ à 2 et $m + n = 1$ ou 2 ;
- 25 - Z représente CH_2 , O, S ou NR
- R est l'hydrogène, un alkyle en C_1-C_9 , un alcanoyle (C_2-C_7), un phénylalkyle (C_1-C_4), un naphtoyle, un benzoyle ou un phénacétyle (éventuellement substitué sur le cycle phényle ou naphthyle par un ou deux alkylés en C_1-C_6 , un alcoxy en C_1-C_6 ou un halogène) ou un mono-
- 30 ou bi-cyclique hétéroarylcarbonyle ;
- ou R_5 et R_6 forment avec les atomes auxquels ils sont liés un groupe tétrahydroisoquinoline ou tétrahydroisoquinolinethione, éventuellement substitué dans la partie benzénique comme cela est défini pour R ;

- avec la précision que Y (R_6) CXR₅ est trans par rapport à R_3 lorsque R_3 est un hydroxyle, un alcoxy ou un acyloxy ;
- b) lorsque Y est CH,
- R_5 est NR₈R₉ ou CH₂R₁₀
- 05 - R_8 est l'hydrogène ou un alkyle (C_1 - C_6)
- R_9 est un alkyle (C_1 - C_6)
- ou $R_8 + R_9$ constituent un polyméthylène en C_4 - C_5
- ou $R_8 + R_9$ représentent $(CH_2)_2$ ou $(CH_2)_3$
- R_{10} est l'hydrogène ou un alkyle (C_1 - C_5) ou $R_6 + R_{10}$ représentent $(CH_2)_2$ ou $(CH_2)_3$.
- 10

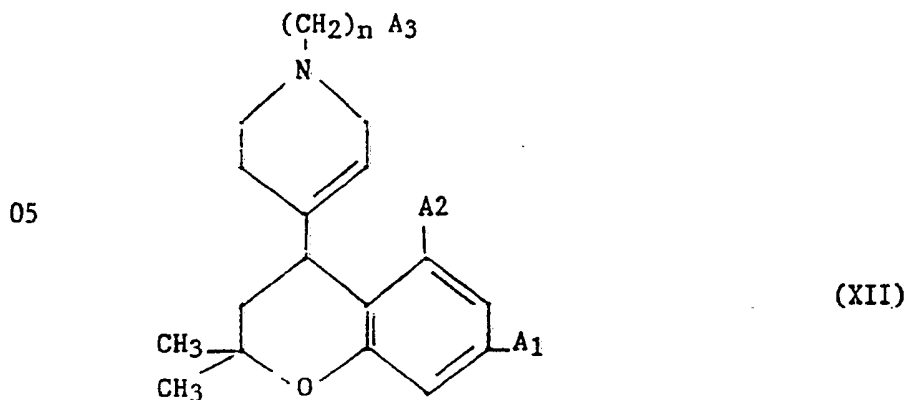
Le brevet EP 120 426 décrit des composés de formule :



dans laquelle :

- l'un des substituants R_1 ou R_2 représente l'hydrogène, un alkylthiocarbonyle (C_1 - C_6), un alkylthiocarbonyloxy (C_1 - C_6) un mercaptoalkyle (C_2 - C_7) ou un formyle
- 25 - l'un des substituants R_3 ou R_4 est l'hydrogène ou un alkyle (C_1 - C_4), l'autre est un alkyle (C_1 - C_4) ou CR₃R₄ est un spiroalkyle (C_3 - C_8)
- R_5 est l'hydrogène, un alkyle (C_1 - C_3) ou un acyle (C_1 - C_8)
- n est 1 ou 2 ;
- le groupe lactame est en position trans vis à vis du substituant OR₅.
- 30 Plusieurs demandes de brevets décrivent des dérivés du chromanne substitués en position 4 par un groupement pipéridyl-4 ou pyridyl-4. Ces composés sont également des agonistes du canal potassique.

Le brevet belge 817 328 décrit des composés de formule :



10

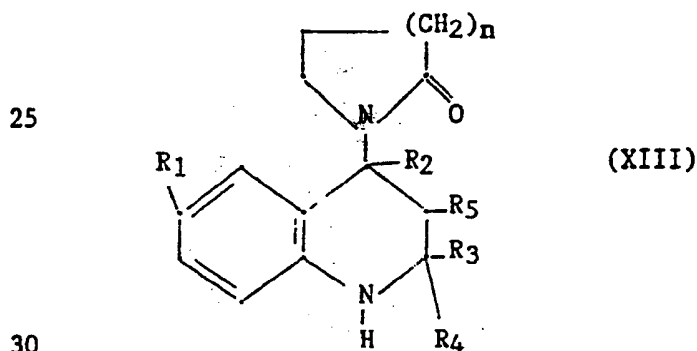
dans laquelle :

- A_1 représente un alkyle (C_4-C_8)
- A_2 représente l'hydrogène, un groupement OA_4 ou $OCOA_4$
- A_3 représente un groupement bicyclique, un groupement hétérocyclique ou un phényle substitué
- 15 - A_4 représente un alkyle (C_1-C_6) éventuellement substitué par un groupement amino ou mono- ou di-alkylamino (C_1-C_6)
- $n = 1$ ou 2 .

Les demandes de brevets DE 2 513 220, DE 2 303 176, DE 2 053 405, GB 2 030 134, GB 1 470 493, BE 832 524, BE 770 076, BE 757 454, décrivent des

20 composés voisins.

La demande de brevet PCT 8 500 602 décrit des composés de formule:

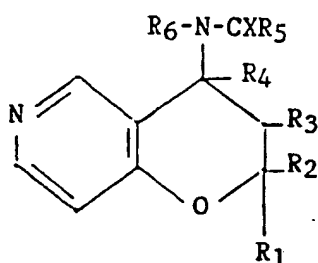


dans laquelle :

- R_1 représente Cl, Br, CN ou un alcanoyle (C_2-C_7)
- l'un des substituants R_3 et R_4 est l'hydrogène ou un alkyle (C_1-C_4), l'autre est un alkyle (C_1-C_4) ou R_3 et R_4 représentent un polyméthylène (C_2-C_5)
- 05 - R_5 représente un hydroxyle, un alcoxy (C_1-C_3) ou un alcyloxy (C_1-C_8)
- R_2 est l'hydrogène
- ou $R_2 + R_5$ forment une liaison
- $n = 1$ ou 2 .

La demande de brevet EP 205 292 décrit des composés de formule :

10



(XIV)

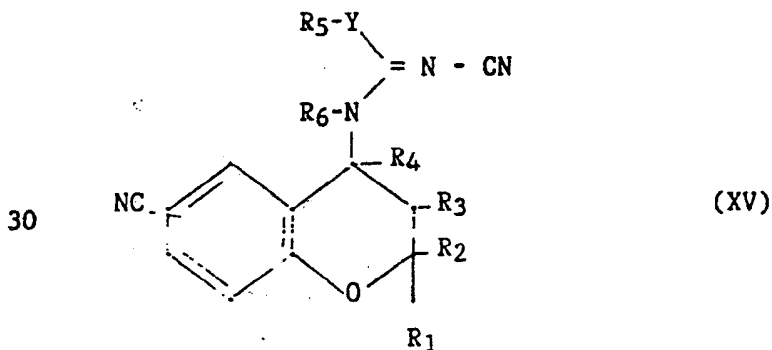
15

dans laquelle :

- l'un des substituants R_1 ou R_2 est l'hydrogène ou un alkyle (C_1-C_4), l'autre est un alkyle (C_1-C_4) ou R_1 et R_2 forment ensemble un polyméthylène (C_2-C_5)
- 20 - R_3 est l'hydrogène, un groupe hydroxyle, un alcoxy (C_1-C_6) ou un alcyloxy (C_1-C_7)
- R_4 est l'hydrogène
- ou R_3 et R_4 forment une liaison
- 25 - R_5 est l'hydrogène, un alkyle (C_1-C_6), /éventuellement substitué 1 à 3 fois par un atome d'halogène, par un hydroxyle, par un alcoxy (C_1-C_6), par un alcoxycarbonyle (C_2-C_7), par un carboxy, par un amino ou un mono- ou di-alkylamino (C_1-C_6) ou disubstitué par un polyméthylène (C_4-C_5), un alcényle (C_2-C_6), un amino /éventuellement
- 30 mono substitué par un alkyle (C_1-C_6), un alcényle (C_2-C_6) ou un alcanoyle (C_1-C_6) éventuellement substitué 1 à 3 fois par un halogène ou un phényle éventuellement substitué par un alkyle (C_1-C_6), un alcoxy (C_1-C_6) ou un halogène/, un aryle ou un hétéroaryle tous deux

- éventuellement substitués une ou plusieurs fois par un alkyle (C_1-C_6), un alcoxy (C_1-C_6), un hydroxyle, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un nitro, un cyano, un acylcarboxylique (C_1-C_{12}), un amino ou un aminocarbonyle éventuellement substitué par un ou deux alkyles (C_1-C_6)
- 05 ou lorsque X est l'oxygène,
- R_5 est un carboxy, un alcoxycarbonyle (C_1-C_6), un aminocarbonyle éventuellement substitué par un ou deux alkyles ;
 - R_6 est l'hydrogène ou un alkyle (C_1-C_6)
- 10 - ou R_5 et R_6 ensemble représentent $CH_2-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_m$ dans lequel m et n varient de 0 à 2 de telle sorte que $m + n = 1$ ou 2, et $Z = CH_2, O, S,$ ou NR
- R représente l'hydrogène, un alkyle (C_1-C_9), un alcanoyle (C_2-C_7), un phénylalkyle (C_1-C_4), un naphtylcarbonyle, un phénylcarbonyle ou un benzylcarbonyle éventuellement substitué sur la partie phényle ou naphthyle par un ou deux alkyles (C_1-C_6), alcoxy (C_1-C_6) ou halogène ;
- 15 ou bien R est un hététoarylcarbonyle ;
- X est un oxygène ou un soufre ;
 - ou R_5, R_6, X et N ensemble forment une tétrahydroisoquinoline, ou une
- 20 tétrahydroisoquinolinethione éventuellement substituée sur le noyau phényle par R ;
- le groupe contenant l'atome d'azote étant en position trans par rapport à R_3 , lorsque R_3 est un hydroxy, un alcoxy (C_1-C_6) ou un acyloxy (C_3-C_7).
- La demande de brevet EP 344747 décrit des composés de formule :

25



dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent chacun un alkyle inférieur ;
- R_3 est un hydroxyle ou un acyloxy ;
- ou R_3 et R_4 forment ensemble une liaison

05

1. Y représente -S-, -O- ou un groupe de formule $-N(R_7)-$ dans lequel R_7 est l'hydrogène, un acyle ou un alkyle inférieur pouvant être convenablement substitué et R_5 et R_6 sont chacun l'hydrogène ou un alkyle inférieur,

10

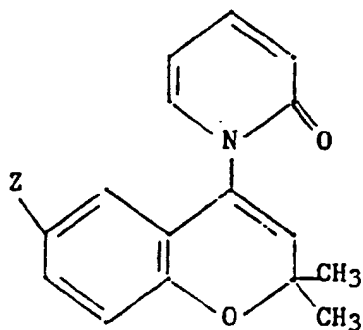
2. Y est comme défini ci-dessus et R_5 et R_6 forment ensemble un alkylène inférieur ,

3. $Y-R_5$ est un groupe hétérocyclique pouvant être convenablement substitué et R_6 est l'hydrogène ou un alkyle inférieur ;
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15

La demande de brevet européen 312 432 décrit des composés de formule :

20



(XVI)

25

dans laquelle Z représente un atome d'halogène, un groupement cyano, nitro, acétyl, phosphono ou dialcoxyphosphoryle, le groupe alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone ;

30

et les sels pharmaceutiquement acceptables du groupe phosphono.

Tous les agonistes potassiques possèdent la propriété d'être utilisables pour la préparation de médicaments destinés au traitement du glaucome.

Selon la présente invention, les composés (I) décrits dans la demande de brevet EP 273 262, ainsi que les composés (XVI) décrits dans la demande de brevet EP 312 432, les composés (III) décrits dans la demande de brevet EP 296 975 sont préférés. Le cyano-6 (dihydro-1,2
05 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromène décrit dans EP 296 975 est particulièrement préféré. De même, le trans-cyano-6 (chloro-4 dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromanol-3, le trans-cyano-6 (dihydro-1,6 hydroxy-3 méthyl-5 oxo-6 pyridaziny-1)-4 diméthyl-2,2 chromanol-3, trans-cyano-6 (dihydro-1,6 hydroxy-3
10 méthyl-4 oxo-6 pyridaziny-1)-4 diméthyl-2,2 chromanol-3 et le diéthylphosphono-6 (dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromène, sont des composés particulièrement préférés pour l'utilisation selon la présente invention. De plus, d'autres composés préférés sont ceux qui inhibent à 50 % la contraction spontanée de la veine
15 porte isolée du rat à des concentrations molaires inférieures ou égales à 10^{-7} M. Cette concentration inhibitrice (CI_{50}) peut être mesurée selon la méthode décrite dans la demande EP 296 975.

Les agonistes potassiques connus dans l'art antérieur sont préparés par des méthodes connues et décrites, en particulier dans les
20 brevets précédemment cités, ou par des méthodes proches, dérivées de celles-ci.

Les sels pharmaceutiquement acceptables des agonistes potassiques décrits font également partie de la présente invention pour leur utilisation dans le traitement du glaucome.

25 Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont administrées sous forme de compositions pharmaceutiques ophtalmiques adaptées à une administration topique sur l'oeil, comme des solutions, des suspensions ou des pommades.

Les formulations selon l'invention peuvent contenir de 0,000001 à
30 1 % en poids d'un agoniste potassique, plus particulièrement de 0,00001 à 0,1 %. Chaque unité de dosage comprend une quantité d'agoniste potassique comprise entre 1 ng et 0,1 mg, préférentiellement entre 5 ng et 50 ng.

L'expression "contrôle de la pression intraoculaire élevée", telle qu'utilisée dans la présente description, signifie la régulation, la diminution et la modulation de la tension intraoculaire élevée qui est le premier symptôme permettant le diagnostic du glaucome. L'expression signifie également que la diminution de la pression intraoculaire obtenue selon l'invention par utilisation d'un agoniste potassique est maintenue pour une période de temps suffisante, par exemple entre l'administration de deux doses consécutives.

Les agonistes potassiques peuvent être employés dans des compositions pharmaceutiques, soit comme seul ingrédient actif destiné à réduire la pression intraoculaire, soit en combinaison avec d'autres principes actifs également destinés à abaisser la pression intraoculaire et agissant par un mécanisme distinct, tel qu'un agent bêta-bloquant adrénergique, le timolol, sous forme de maléate, par exemple.

L'utilité d'un bêta-bloquant pour diminuer la pression intraoculaire est connue. Ainsi le timolol est prescrit dans la traitement topique du glaucome à raison d'une ou deux gouttes par jour d'une solution à 0,25 mg/100 ml ou 0,5 mg/100 ml. On sait cependant que ce produit doit être utilisé avec précaution en raison de son activité sur le système cardio-vasculaire et de ses effets secondaires.

Selon cet aspect de la présente invention, il est clair que l'utilisation d'un agoniste potassique associé à celle d'un bêta-bloquant, tel que le timolol maléate, peut permettre de réduire la dose utile de bêta-bloquant tout en observant une réduction équivalente de la pression intraoculaire. On pourra ainsi minimiser les effets indésirables dus au bêta-bloquant.

Pour réaliser un tel traitement en association, le bêta-bloquant et l'agoniste potassique sont préférentiellement administrés ensemble sous forme d'une composition dans une formulation pharmaceutique. La forme unitaire de dosage contient préférentiellement :

- de 5 µg à 125 µg de bêta-bloquant adrénergique
- et de 1 ng à 0,1 mg d'agoniste potassique.

La quantité de chacun des principes actifs peut varier selon la gravité de la maladie et la réponse individuelle des patients.

05 Les concentrations en chacun des principes actifs de la composition permettant de réduire la pression intraoculaire sont variables, elles présentent une limite inférieure en dessous de laquelle la composition est inactive. Cette limite inférieure est environ 5 % de la dose efficace et dépend de la puissance de l'agoniste potassique et, éventuellement, de celle du bêta-bloquant utilisé, de l'âge et de la taille du patient, ainsi que de la gravité de la maladie.

10 L'élévation de la pression intraoculaire, associée à une utilisation ophtalmique ou systémique des antiinflammatoires stéroïdiens, peut être réduite par l'administration d'agonistes potassiques. Les antiinflammatoires stéroïdiens comprennent l'hydrocortisone, la cortisone, le flunisolide, le béclo méthasone, l'alclométhasone, le
15 flunisolide, le chlorocortolone, le diflorasone, l'alcinolide, le fluocinonide, le fluocinolone, le désosiméthasone, le médrysone, le paraméthasone, le dichloro-9,21 / (furanylcabonyl-2) oxy-17 / hydroxy-11 méthyl-16 α prègnadiène-1,4 dione-3,20 et le
20 fluorométholone, ainsi que leurs sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

L'élévation de la pression intraoculaire peut se produire consécutivement à tout mode d'administration de ces médicaments : une administration systémique, généralement orale, une injection locale, par exemple l'injection d'une forme retard et particulièrement lors
25 d'une injection ophtalmique topique ou intravitreuse. Un agoniste potassique peut être administré après le traitement stéroïdien pour abaisser la pression intraoculaire élevée ou il peut être coadministré avec le stéroïde pour supprimer l'effet d'augmentation de la pression intraoculaire du stéroïde, sans cependant interférer avec son activité
30 antiinflammatoire.

Selon la présente invention, toute combinaison des formes de dosage peut être utilisée pour administrer la combinaison du stéroïde anti-inflammatoire et de l'agoniste potassique : les deux médicaments sous forme orale, ou les deux sous forme topique, ou l'un sous forme orale,

l'autre sous forme topique, ou le stéroïde sous forme d'une injection locale et l'agoniste potassique sous forme topique ; une combinaison préférée est l'administration sous forme topique du stéroïde et de l'agoniste potassique. Particulièrement préférée est une composition ophtalmique topique comprenant à la fois le stéroïde et l'agoniste potassique.

La méthode pour réduire et contrôler la pression intraoculaire élevée, associée à l'utilisation d'un antiinflammatoire stéroïdien par voie systémique ou ophtalmique, comprend également l'administration séparée de cet agent et d'un agoniste potassique. C'est pourquoi la présente invention se rapporte à une trousse comprenant deux unités séparées : une composition pharmaceutique comprenant un agoniste potassique et une composition pharmaceutique comprenant un stéroïde. Préférentiellement une telle trousse comprend une composition ophtalmique topique d'agoniste potassique et une composition pharmaceutique de stéroïde. De façon tout à fait préférentielle, la trousse comprend deux compositions ophtalmiques topiques, l'une comprenant l'agoniste potassique, l'autre le stéroïde. Un avantage particulier de cette présentation est de fournir une composition à base d'agoniste potassique administrable une ou deux fois par jour et une composition à base de stéroïde qui peut être administrée plus souvent : toutes les heures par exemple.

Selon l'invention, la formulation topique peut contenir différentes quantités de principe actif, soit dans la même composition, soit administrées séparément.

L'agoniste potassique représente de 0,000 001 % à environ 1 % en poids du médicament, plus particulièrement de 0,000 01 à 0,1 %. Une forme unitaire de dosage comprend de 1 ng à 0,1 mg, préférentiellement entre 5 ng et 50 ng à appliquer sur l'oeil. Dans chaque cas individuel, la quantité à administrer et la fréquence d'administration dépendent de la puissance de l'agoniste potassique utilisé, de la gravité de l'augmentation de pression intraoculaire à traiter et de la réponse du patient.

Le stéroïde représente de 0,05 % à environ 1,5 % en poids du médicament. Une forme unitaire de dosage comprend de 20 µg à 600 µg à appliquer sur l'oeil. Dans chaque cas individuel, la quantité à administrer et la fréquence d'administration dépendent de la puissance du stéroïde choisi, de la gravité de la maladie et de la réponse du patient. Pour chaque stéroïde particulier, on peut déterminer quel agoniste potassique utiliser et à quelle concentration.

Selon un aspect de l'invention, les deux principes actifs, à savoir l'agoniste potassique et le stéroïde, sont administrés simultanément et contenus dans la même forme pharmaceutique, chacun étant présent dans la forme pharmaceutique à sa concentration préférée. Lorsque le stéroïde est administré par voie systémique ou topique, autre que ophtalmique, son dosage peut varier en fonction des critères précédemment décrits et connus par l'homme de l'art. Pour les solutions et les suspensions, il faut également tenir compte du volume représenté par une goutte de composition pharmaceutique.

Il est clair que dans les troussees ou compositions pharmaceutiques de l'invention, qui contiennent un agoniste potassique en combinaison avec un anti-inflammatoire ; ledit agoniste potassique peut aussi être associé à un composé bêta-bloquant adrénergique. Les troussees ou compositions pharmaceutiques qui contiennent les trois principes actifs -agoniste potassique, anti-inflammatoire, bêta-bloquant adrénergique- font partie de l'invention. Le dosage en lesdits trois principes actifs est réalisé d'après les indications fournies ci-dessus pour les formulations à deux principes actifs.

L'effet d'abaissement de la pression intraoculaire d'une composition pharmaceutique selon l'invention peut être mesuré selon la méthode décrite dans J. Ocul. Pharmacol., 1985, 1 (2), 161-168.

Les agonistes potassiques, décrits dans la présente demande, ont été étudiés pour leur effet sur la pression intraoculaire chez le lapin. Ainsi, par exemple, le cyano-6 (dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromène permet un rétablissement rapide de la pression intraoculaire à sa valeur normale après que ladite pression ait été augmentée par injection i.v. d'une solution de glucose à 5%.

Pour préparer des formulations convenables, les compositions pharmaceutiques peuvent être mélangées avec un véhicule convenable

pour l'administration ophtalmique topique. Comme véhicules pharmaceutiques acceptables dans ce cas, on peut citer l'eau, un mélange d'eau et de solvants miscibles à l'eau comme les alcanols inférieurs, les huiles végétales, les huiles minérales et comprenant de 0,5 à 5 % en poids d'hydroxyéthylcellulose, d'oléate d'éthyle, de carboxyméthylcellulose, de polyvinylpyrrolidone et d'autres polymères solubles dans l'eau, non toxiques et compatibles avec une utilisation ophtalmique, par exemple des dérivés de la cellulose tels que la méthylcellulose, un dérivé d'un métal alcalin de carboxyméthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, des acrylates tels que des sels d'acides polyacryliques, des éthylacrylates, des polyacrylamides, des produits naturels tels que la gélatine, les alginates, les pectines, le tragacanth, le karaya, le xanthane, le carraghénane, l'agar, l'acacia, des dérivés d'amidon comme l'acétate d'amidon, les éthers d'hydroxyéthylamidon, l'hydroxypropylamidon, ainsi que d'autres dérivés synthétiques comme le polyvinylalcool, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl méthyléther, polyéthylèneoxide, le carbopol neutre ou des mélanges de ces polymères.

La préparation pharmaceutique peut aussi contenir des substances auxiliaires non toxiques comme des émulsifiants, des conservateurs, des agents de mouillage, des agents texturant et d'autres comme par exemple les polyéthylènes glycols 200, 300, 400, 600, les carbowax 1000, 1500, 4000, 6000, 10000, des produits antibactériens comme des ammonium quaternaires, des sels phénylmercuriques connus pour avoir des propriétés stérilisantes à froid sans être agressifs, le timérosal, le propylparaben, l'alcool benzylique, le phényl éthanol, des agents isotoniques comme un chlorure de métal alcalin, des tampons borate, acétate ou gluconate, des antioxydants comme le métabisulfite de sodium, l'hydroxyanisole butylé, l'hydroxytoluène butylé ou des agents semblables et d'autres agents conventionnellement utilisés comme le monolaurate de sorbitan, l'oléate de triéthanolamine, le monopalmitate de polyéthylène sorbitan, un sel de métal alcalin du dioctyl sulfosuccinate, le monothioglycérol, l'acide éthylènediamine tétracétique ou autre.

De plus, des excipients ophtalmiques acceptables peuvent être utilisés comme le tampon phosphate, l'acide borique isotonique, un chlorure alcalin isotonique, ou le tris par exemple.

La préparation pharmaceutique peut également être une suspension
05 dans laquelle les particules sont des polymères solubles dans l'eau ou insolubles dans l'eau. Une telle suspension peut contenir des microformes telles que des microparticules ou des nanoparticules.

Les compositions selon l'invention peuvent contenir des agents
thérapeutiques additionnels en plus de l'agoniste potassique. Ainsi
10 des antibiotiques, des anesthésiques ou d'autres agents abaissant la pression intraoculaire peuvent être présents.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Ces exemples citent le composé A qui est le cyano-6
(dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromène.

15

EXEMPLE 1

Solution topique :

Composé A	: 1 mg
PO ₄ H ₂ Na	: 10,4 mg
PO ₄ H Na ₂	: 2,4 mg
20 chlorobutanol	: 5,0 mg
hydroxypropylméthylcellulose	: 5,0 mg
eu distillée q.s.p.	: 1 ml
NaOH 1 N q.s.	: pH=7,4

Les constituants de la solution sont mélangés dans les conditions habi-
25 tuelles pour obtenir une solution ophtalmique.

EXEMPLE 2

Solution topique :

Composé A	: 1 mg
30 timolol maléate	: 5,0 mg
PO ₄ Na H ₂	: 10,4 mg
PO ₄ Na H	: 2,4 mg
chlorobutanol	: 5,0 mg
hydroxypropylméthylcellulose	: 5,0 mg
eau distillée q.s.p.	: 1 ml
35 Na OH, 1 N q.s.	: pH=7,4

Les constituants de la solution sont mélangés dans les conditions habituelles pour obtenir une solution ophtalmique.

EXEMPLE 3

Solution topique

05	Composé A	:	1 mg
	phosphate disodique de dexametasone	:	1 mg
	PO ₄ H ₂ Na	:	10,4 mg
	PO ₄ H Na ₂	:	2,4 mg
	chlorobutanol	:	5,0 mg
10	hydroxypropylméthylcellulose	:	5,0 mg
	eau distillée q.s.p.	:	1 ml
	Na OH 1 N q.s.	:	pH=7,4

Les constituants de la solution sont mélangés dans les conditions habituelles pour obtenir une solution ophtalmique.

15

20

25

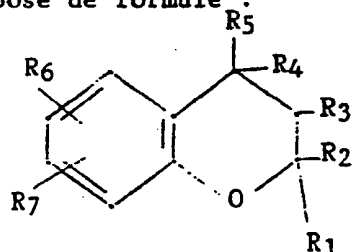
30

35

REVENDECATIONS

1. Utilisation d'un agoniste potassique pour la préparation d'un médicament destiné à réduire et/ou à contrôler la pression intraoculaire anormalement élevée.
- 05 2. Utilisation d'un agoniste potassique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agoniste potassique est acceptable sous une forme ophtalmique topique.
3. Utilisation d'un agoniste potassique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'agoniste potassique est utilisé en
10 combinaison avec des excipients ophtalmiques acceptables pour un usage topique.
4. Utilisation d'un agoniste potassique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en combinaison avec un agent bêta-bloquant adrénergique.
- 15 5. Utilisation selon la revendication 4, d'un agoniste potassique caractérisé en ce que le bêta-bloquant adrénergique est le timolol maléate.
6. Utilisation d'un agoniste potassique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en combinaison avec un anti-inflammatoire
20 stéroïdien.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 d'un dérivé du chromanne, de la quinoléine ou de la pyranopyridine.
8. Utilisation, selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, d'un composé de formule :

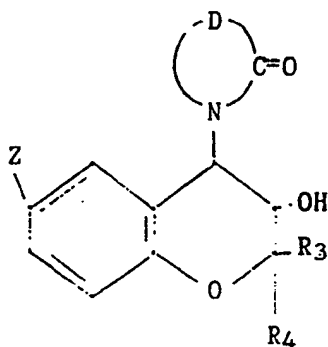
25



30 dans laquelle :

- R₁ est A
- R₂ est H ou A

- ou R_1 et R_2 ensemble forment un groupe alkylène de 3 à 6 atomes de carbone ;
- R_3 est OH ou OAc ;
- R_4 est H ;
- 05 - ou R_3 et R_4 ensemble forment une double liaison ;
- R_5 est 1H-pyridone-2 yl-1, 1H-pyridazinone-6 yl-1, 1H-pyrimidinone-2 yl-1, 1H-pyrazinone-2 yl-1, 1H-thiopyridone-2 yl-1, ces hétérocycles pouvant être partiellement hydrogénés et pouvant être non substitués ou substitués 1 ou 2 fois par A, F, Cl, Br, I, OH, OA, OAc, NO₂, NH₂, NHAc, COOH ou COOA ;
- 10 - R_6 et R_7 représentent chacun H, A, HO, AO, CHO, ACO, ACS, COOH, COOA, CSOA, ACOO, ACSO, 1-6 C hydroxyalkyle ou mercaptoalkyle, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, CN, F, Cl, Br, I, CF₃, ASO, ASO₂, AOSO, AOSO₂, Ac NH, AO-CO-NH, NH₂ SO, HNA-SO, A₂, NSO, NH₂, SO₂, HNASO₂, A₂NSO₂, NH₂CO, HNACO, A₂NCO, NH₂CS, HNA-CS, A₂ NCS, ASONH, ASO₂NH,
- 15 ACO-alk, nitro-alk, cyano-alk, A-C=NOH ou A-C(=NNH₂) ;
- A est un 1 alkyle de 1 à 6 C ; alk est un 1 alkylène de 1 à 6 C ; Ac est un alcanoyle de 1 à 8 C ou un aroyle de 7 à 11 C ; ou un de ses sels.
- 20 9. Utilisation, selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, d'un composé de formule :

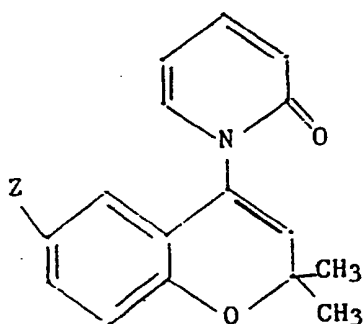


dans laquelle :

- D représente, entre N et CO, le groupe - CH = CH - E = CH -

ou le groupe - N = $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{G} \end{array} - \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{L} \end{array} = \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{M} \end{array} -$

- Z représente un halogène ou un groupe cyano, acétyle, trifluoroacétyle, nitro, alkylthio, carboxy, phosphono, dialcoxyphosphoryle, alcoxycarbonyle, les groupes alkylthio et alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone ;
 - E représente un atome d'azote ou un groupe C (Q) ;
 - G représente l'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe hydroxyle, L et M représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un groupe méthyle, un seul des substituants G, L, M pouvant être méthyle ;
 - Q représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe méthyle ou un groupe hydroxyle ;
 - ou un sel pharmaceutiquement acceptable du groupe phosphono ou carboxy.
10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 d'un composé de formule :



- dans laquelle Z représente un atome d'halogène, un groupement cyano, nitro, acétyle, phosphono ou dialcoxyphosphoryle, le groupe alcoxy contenant de 1 à 3 atomes de carbone ;
- ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable du groupe phosphono.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

11. Utilisation d'un agoniste potassique, selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que cet agoniste potassique est choisi parmi :
- le cyano-6 (dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromène,
 - le trans-cyano-6 (chloro-4 dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromanol-3,
 - le trans-cyano-6 (dihydro-1,6 hydroxy-3 méthyl-5 oxo-6 pyridazinyl-1)-4 diméthyl 2,2 chromanol-3,
 - le trans-cyano-6 (dihydro-1,6 hydroxy-3 méthyl-4 oxo-6 pyridazinyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromanol-3,
 - le diéthylphosphono-6 (dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromène.
12. Composition pharmaceutique, utile pour le traitement de l'augmentation de la pression intraoculaire, caractérisée en ce qu'elle contient dans un excipient pharmaceutiquement acceptable un agoniste potassique en combinaison avec un composé bêta-bloquant adrénergique.
13. Trousse caractérisée en ce qu'elle comprend, dans des parties séparées, d'une part, un agoniste potassique sous une forme ophtalmique topique, d'autre part, un stéroïde sous une forme pharmaceutiquement acceptable.
14. Trousse selon la revendication 13, caractérisée en ce que ledit stéroïde est sous une forme ophtalmique topique.
15. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient dans un excipient pharmaceutiquement acceptable un agoniste potassique et un stéroïde.
16. Trousse ou composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, caractérisée en ce que ledit agoniste potassique est en combinaison avec un composé bêta-bloquant adrénergique.
17. Trousse ou composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisée en ce que ledit agoniste potassique est le cyano-6 (dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromène.

18. Trousse ou composition pharmaceutique selon l'une des revendications 12 ou 16, caractérisée en ce que le composé bêta-bloquant adrénergique est le timolol maléate.
- 05 19. Méthode de traitement pour réduire et/ou contrôler la pression intraoculaire anormalement élevée, caractérisée en ce qu'elle comprend l'utilisation, en quantité efficace, d'un agoniste potassique, de préférence sous une forme ophtalmique topique.
- 10 20. Méthode de traitement pour réduire et/ou contrôler la pression intraoculaire anormalement élevée, caractérisée en ce qu'elle comprend l'utilisation combinée d'un agoniste potassique et d'un composé bêta-bloquant adrénergique.
- 15 21. Méthode de traitement de l'augmentation de la pression intraoculaire, associée à l'utilisation d'un anti-inflammatoire stéroïdien, caractérisée en ce qu'elle comprend l'utilisation d'un agoniste potassique ; éventuellement en combinaison avec un composé bêta-bloquant adrénergique

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 31/35, 31/44, 31/47 A61K 31/495, 31/50, 31/00	A3	(11) Numéro de publication internationale: WO 90/11758 (43) Date de publication internationale: 18 octobre 1990 (18.10.90)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR90/00223 (22) Date de dépôt international: 30 mars 1990 (30.03.90) (30) Données relatives à la priorité: 89/04180 30 mars 1989 (30.03.89) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 40, avenue George-V, F-74008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : GAUTIER, Patrick [FR/FR]; Lieu-dit Manavieille, F-34660 Cournonterral (FR). LE FUR, Gérard [FR/FR]; 19 ter, rue des Carrières, F-95160 Montmorency (FR).		(74) Mandataires: LE ROUX, Martine etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i> (88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 29 novembre 1990 (29.11.90)
(54) Title: USE OF A POTASSIC AGONIST IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA (54) Titre: UTILISATION D'UN AGONISTE POTASSIQUE DANS LE TRAITEMENT DU GLAUCOME (57) Abstract Use of a potassic agonist to reduce and/or control abnormally high intraocular pressure. Cyano-6 (dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 dimethyl-2,2 chromene is especially favoured. Said potassic agonist can be used, according to the invention, in combination with an adrenergic beta-blocking agent and/or with an anti-inflammatory agent. (57) Abrégé La présente invention a pour objet l'utilisation d'un agoniste potassique pour réduire et/ou contrôler la pression intra-oculaire anormalement élevée. Le cyano-6 (dihydro-1,2 oxo-2 pyridyl-1)-4 diméthyl-2,2 chromène est particulièrement préféré. Ledit agoniste potassique peut, selon l'invention, être utilisé en combinaison avec un agent bêta-bloquant adrénérgique et/ou avec un anti-inflammoire.		

DESIGNATIONS DE "DE"

Jusqu'à nouvel avis, toute désignation de "DE" dans toute demande internationale dont la date de dépôt international est antérieure au 3 octobre 1990 a effet dans le territoire de la République fédérale d'Allemagne à l'exception du territoire de l'ancienne République démocratique allemande.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MC	Monaco
AU	Australie	FI	Finlande	MG	Madagascar
BB	Barbade	FR	France	ML	Mali
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Fasso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	HU	Hongrie	NO	Norvège
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	LU	Luxembourg	TG	Togo
DK	Danemark			US	Etats-Unis d'Amérique

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 90/00223

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁵ A 61 K 31/35, A 61 K 31/44, A 61 K 31/47, A 61 K 31/495, A 61 K 31/50, A 61 K 31/00		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	BE, A, 868052 (SISA INC.) 2 October 1978 see claims --	1-7,12-16,18
X	DE, A, 2735046 (ABBOTT) 9 February 1978 see claims --	1-7,12-16,18
A	DE, A, 2810801 (ABBOTT) 21 September 1978 see page 5 - page 6, line 13 --	1-7,12-16,18
X	Ophthalmology, vol. 88, No. 3, March 1981, American Academy of Ophthalmology, J.S. Tiedeman et al.: "Effect of synthetic cannabinoids on elevated intraocular pressure", pages 270-277, see the whole article --	1-7,12-16,18
X	Ophthalmology, vol. 86, January 1979, F.W. Newell et al.: "Nabilone: A pressure-reducing synthetic benzopyran in open-angle glaucoma", pages 156-160, see abstract --	1-7,12-16,18
X	US, A, 4348398 (MERCK SHARP & DOHME) 7 September 1982 see the whole document --	1-7,12-16,18
Y	TIPS, vol. 9, January 1988, Elsevier Publications, (Cambridge, GB), N.S. Cook: "The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential", --	1-7,12-16,18
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
27 August 1990 (27.08.90)	24 October 1990 (24.10.90)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	pages 21-28, see the whole article, in particular page 25: "Blocking agents" (cited in the application)	8-11,17
Y	-- J. Med. Chem., vol. 29, 1986, American Chemical Society, V.A. Ashwood et al.: "Synthesis and antihypertensive activity of 4-(Cyclic amido)-2H-1-benzopyrans", pages 2194-2201, see the whole article (cited in the application)	1-18
Y	-- Pharm. Therap., vol. 43, No. 1, 1989, Maxwell Pergamon Macmillan plc, (GB), M.F. Sugrut: "The pharmacology of antiglaucoma drugs", pages 91-138 see pages 98-106; pages 115-120, chapters 9,10	1-7,12-16,18
A	--	8-11,17
Y	-- Current Eye Research, vol. 4, No. 4, 1985, IRL Press Limited, (Oxford, GB), J.L. Rae: "The application of patch clamp methods to ocular epithelia", pages 408-420, see abstract; page 410, left hand column, lines 6-19; page 418: "Discussion"	1-7,12-16,18
A	--	8-11,17
P,Y,X	-- WO, A, 89/10757 (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 16 November 1989 see the whole document	1-18
P,Y	-- EP, A, 0323745 (BEECHAM GROUP PLC) 12 July 1989 see claims	12-18
P,Y	-- Therapie, vol. 44, No. 6, 1989, J.F. Giudicelli et al.: "Les activateurs des canaux potassiques: de la pharmacologie à la thérapeutique", pages 419-430, see abstract; page 422, fig. 1	1-18
Y	-- DE, A, 3726261 (MERCK) 7 July 1988 see claims 1,4-8; page 3, lines 39-51; page 7, line 61 - page 8, line 16	8-11,17
Y	-- EP, A, 0296975 (SANOFI) 28 December 1988 see claims 1-5,7-9; page 17, line 30 - page 21, line 15 (cited in the application)	8-11,17

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers*..... because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

* 19-21

See PCT Rule 39.1(iv): Methods for the treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods

2. ☒ Claim numbers*....., because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

* Claims which have not been sufficiently searched: 1-7, 12-18
The expressions "a potassic agonist" (claim 1), "a derivative of chroman, quinoline or pyranopyridine" (claim 7), "a beta-adrenergic blocking agent" (claim 3), "a steroid anti-inflammatory" (claim 6) do not define the subject for which protection is sought in sufficiently clear a manner

3. ☐ Claim numbers....., because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a). (PCT Art. 6)

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. Claims 1-7, 12-16, 18
2. Claims 8-11, 17

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9000223
SA 36307

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 25/09/90
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
BE-A- 868052	02-10-78	None	
DE-A- 2735046	09-02-78	US-A- 4136183	23-01-79
		AU-A- 2750877	08-02-79
		CA-A- 1084841	02-09-80
		FR-A, B 2360304	03-03-78
		GB-A- 1592617	08-07-81
		JP-A- 53018584	20-02-78
		US-A- 4248874	03-02-81
		US-A- 4247557	27-01-81
		US-A- 4217351	12-08-80
DE-A- 2810801	21-09-78	AU-B- 516613	11-06-81
		AU-A- 3371878	06-09-79
		CA-A- 1095519	10-02-81
		CH-A- 628633	15-03-82
		FR-A, B 2383948	13-10-78
		GB-A- 1577304	22-10-80
		JP-A- 53130698	14-11-78
		SE-A- 7802841	15-09-78
US-A- 4348398	07-09-82	None	
WO-A- 8910757	16-11-89	AU-A- 3693789	29-11-89
EP-A- 0323745	12-07-89	AU-A- 2769689	06-07-89
		JP-A- 1224316	07-09-89
DE-A- 3726261	07-07-88	AU-A- 8268987	23-06-88
		EP-A- 0273262	06-07-88
		JP-A- 63170376	14-07-88
EP-A- 0296975	28-12-88	FR-A, B 2617165	30-12-88
		FR-A, B 2625744	13-07-89
		FR-A- 2628424	15-09-89
		AU-A- 1833888	05-01-89
		JP-A- 1026578	27-01-89

EPO FORM 10479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 90/00223

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables: les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB CIB ⁵ : A 61 K 31/35, A 61 K 31/44, A 61 K 31/47, A 61 K 31/495, A 61 K 31/50, A 61 K 31/00		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁵	A 61 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie *	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	BE, A, 868052 (SISA INC.) 2 October 1978 voir revendications --	1-7,12-16, 18
X	DE, A, 2735046 (ABBOTT) 9 février 1978 voir revendications --	1-7,12-16, 18
X	DE, A, 2810801 (ABBOTT) 21 septembre 1978 voir page 5 - page 6, ligne 13 --	1-7,12-16, 18
X	Ophthalmology, vol. 88, no. 3, mars 1981, American Academy of Ophthalmology, ./.	1-7,12-16, 18
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
27 août 1990	24 OCT 1990	
Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Signature du fonctionnaire autorisé Mme N. KUIPER	

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
	J.S. Tiedeman et al.: "Effect of synthetic cannabinoids on elevated intraocular pressure", pages 270-277, voir l'article en entier	
	--	
X	Ophthalmology, vol. 86, janvier 1979, F.W. Newell et al.: "Nabilone: A pressure-reducing synthetic benzopyran in open-angle glaucoma", pages 156-160, voir résumé	1-7,12-16, 18
	--	
X	US, A, 4348398 (MERCK SHARP & DOHME) 7 septembre 1982 voir le document en entier	1-7,12-16, 18
	--	
Y	TIPS, vol. 9, Janvier 1988, Elsevier Publications, (Cambridge, GB), N.S. Cook: "The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential", pages 21-28, voir l'article en entier, particulièrement page 25: "Blocking agents" (cité dans la demande)	1-7,12-16, 18
A		8-11,17
	--	
Y	J. Med. Chem., vol. 29, 1986, American Chemical Society, V.A. Ashwood et al.: "Synthesis and antihypertensive activity of 4-(Cyclic amido)-2H-1-benzopyrans", pages 2194-2201, voir l'article en entier (cité dans la demande)	1-18
	--	
	.	.

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)
Catégorie *	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, des passages pertinents	N° des revendications visées
Y	Pharm. Therap., vol. 43, no. 1, 1989, Maxwell Pergamon Macmillan plc, (GB), M.F. Sugrut: "The pharmacology of antiglaucoma drugs", pages 91-138, voir pages 98-106; pages 115-120, chapitres 9,10	1-7,12-16, 18
A	--	8-11,17
Y	Current Eye Research, vol. 4, no. 4, 1985, IRL Press Limited, (Oxford, GB), J.L. Rae: "The application of patch clamp methods to ocular epithelia", pages 408-420, voir résumé; page 410, colonne de gauche, lignes 6-19; page 418: "Discussion"	1-7,12-16, 18
A	--	8-11,17
P,Y,X	WO, A, 89/10757 (LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD) 16 novembre 1989 voir le document en entier	1-18
P,Y	EP, A, 0323745 (BEECHAM GROUP PLC) 12 juillet 1989 voir revendications	12-18
P,Y	Therapie, vol. 44, no. 6, 1989, J.F. Giudicelli et al.: "Les activateurs des canaux potassiques: de la pharmacologie à la thérapeutique", pages 419-430, voir résumé; page 422, figure 1	1-18
	--	
	./.	

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE

Y	DE, A, 3726261 (MERCK) 7 juillet 1988 voir revendications 1, 4-8; page 3, lignes 39-51; page 7, ligne 61 - page 8, ligne 16	8-11,17
Y	EP, A, 0296975 (SANOFI) 28 Dezember 1988 voir revendications 1-5,7-9; page 17, ligne 30 - page 21, ligne 15 (cité dans la demande)	8-11,17

V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE

Selon l'article 17.2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications numéros * se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, à savoir:

* 19-21

Voir règle PCT 39.1(iv): méthodes de traitement du corps humain ou animal par la chirurgie ou la thérapie, ainsi que méthodes de diagnostic

2. ☒ Les revendications numéros * se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, précisément:

*Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:

1-7, 12-18
Les termes "un agoniste potassique" (rev. 1), "un dérivé du chromanne, de la quinoléine ou de la pyranopyridine" (rev. 7), "un agent bêta-bloquant adrénergique" (rev. 3), "un anti-inflammatoire stéroïdien" (rev. 6) ne définissent pas suffisamment clairement l'objet de la protection demandée (PCT Art. 6).

3. ☐ Les revendications numéros sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément à la deuxième et à la troisième phrases de la règle 6.4.a) du PCT.

VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

1. Revendications 1-7, 12-16, 18
2. Revendications 8-11, 17

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:

3. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:

4. ☐ Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.
- ☒ Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9000223

SA 36307

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 25/09/90.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
BE-A- 868052	02-10-78	Aucun	
DE-A- 2735046	09-02-78	US-A- 4136183	23-01-79
		AU-A- 2750877	08-02-79
		CA-A- 1084841	02-09-80
		FR-A, B 2360304	03-03-78
		GB-A- 1592617	08-07-81
		JP-A- 53018584	20-02-78
		US-A- 4248874	03-02-81
		US-A- 4247557	27-01-81
		US-A- 4217351	12-08-80
DE-A- 2810801	21-09-78	AU-B- 516613	11-06-81
		AU-A- 3371878	06-09-79
		CA-A- 1095519	10-02-81
		CH-A- 628633	15-03-82
		FR-A, B 2383948	13-10-78
		GB-A- 1577304	22-10-80
		JP-A- 53130698	14-11-78
		SE-A- 7802841	15-09-78
US-A- 4348398	07-09-82	Aucun	
WO-A- 8910757	16-11-89	AU-A- 3693789	29-11-89
EP-A- 0323745	12-07-89	AU-A- 2769689	06-07-89
		JP-A- 1224316	07-09-89
DE-A- 3726261	07-07-88	AU-A- 8268987	23-06-88
		EP-A- 0273262	06-07-88
		JP-A- 63170376	14-07-88
EP-A- 0296975	28-12-88	FR-A, B 2617165	30-12-88
		FR-A, B 2625744	13-07-89
		FR-A- 2628424	15-09-89
		AU-A- 1833888	05-01-89
		JP-A- 1026578	27-01-89

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)